

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 04-230681

(43)Date of publication of application : 19.08.1992

(51)Int.Cl.

C07D417/06

A61K 31/55

A61K 31/55

C07D417/14

(21)Application number : 02-416066

(71)Applicant : KIRIN BREWERY CO LTD

(22)Date of filing : 28.12.1990

(72)Inventor : KANEKO NOBORU

OSAWA TATESHI

SAKAI TERUYUKI

OTA HIDEO

(54) 1,4-BENZOTHAZEPINE DERIVATIVE

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the subject new compound exhibiting strong kinetic cell death suppressing action without accompanying cardiac inhibitory action and useful as a preventive and treating agent for acute myocardial infarction.

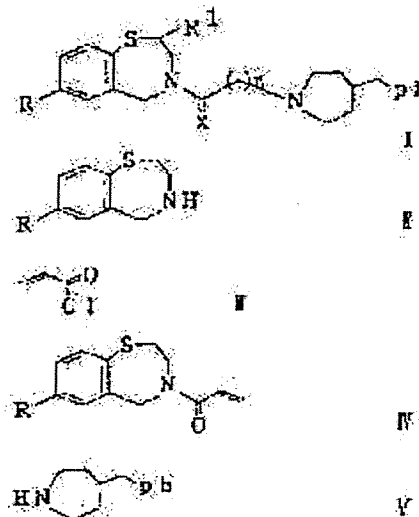
CONSTITUTION: The objective compound is expressed by formula I (R is H or 1-3C alkoxy; X is O or H₂; n is 1 or 2; R₁ is phenyl substituted with OH, etc., or H, etc.; Ph is phenyl) or its salt, e.g. 4-acryloyl-2,3,4,5-

tetrahydro-1,4- benzothiazepine. The compound can be

produced e.g. by reacting a compound of formula II with acryloyl chloride of formula III in an aprotic solvent (e.g. THF) in the presence of a base (e.g. triethylamine) at 0°

C to room temperature and reacting the resultant amide compound of formula IV with 4- benzylpiperidine of formula V in a solvent (e.g. THF) at room

temperature.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平4-230681

(43) 公開日 平成4年(1992)8月19日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 417/06		9051-4C		
A 6 1 K 31/55	ABN	7252-4C		
	ABS	7252-4C		
C 0 7 D 417/14		9051-4C		

審査請求 未請求 請求項の数1 (全 12 頁)

(21) 出願番号 特願平2-416066

(22) 出願日 平成2年(1990)12月28日

(71) 出願人 000253503

麒麟麦酒株式会社

東京都渋谷区神宮前6丁目26番1号

(72) 発明者 金子 昇

東京都世田谷区千歳台2-41-10

(72) 発明者 大澤 立志

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社医薬開発研究所内

(72) 発明者 酒井 輝行

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式会社医薬開発研究所内

(74) 代理人 弁理士 佐藤 一雄 (外2名)

最終頁に続く

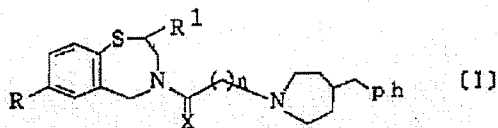
(54) 【発明の名称】 1, 4 - ベンゾチアゼピン誘導体

(57) 【要約】

【目的】 心抑制作用を伴うことなく、しかも心筋の KD (Kinetic cell death) 抑制作用を持つ化合物を提供する。

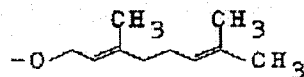
【構成】 次式【I】で示される 1, 4 - ベンゾチアゼピン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩。

【化1】



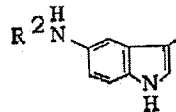
式中、各置換基は下記の通り定義されるものである。R は、H または炭素数 1 ~ 3 の低級アルコキシ基を表わす。X は、O または H₂ を表わす。n は、1 または 2 を表わす。R' は、水素原子、置換フェニル基（ここで置換基は OH または炭素数 1 ~ 3 の低級アルコキシ基である）、

【化2】



炭素数 1 ~ 3 の低級アルコキシ基または

【化3】



（ここで R² は、炭素数 1 ~ 3 のアシル基である）を表わす。pH は、フェニル基を表わす。

1

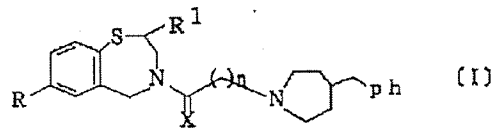
2

【特許請求の範囲】

【請求項1】次式〔I〕で示される1, 4-ベンゾチア*

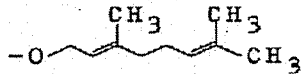
*ゼピン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩。

【化1】



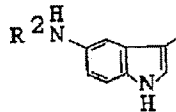
式中、各置換基は下記の通り定義されるものである。Rは、Hまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基を表わす。Xは、OまたはH₂を表わす。nは、1または2を表わす。R¹は、水素原子、置換フェニル基（ここで置換基はOHまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基である）、

【化2】



炭素数1～3の低級アルコキシ基または

【化3】



（ここでR²は、炭素数1～3のアシル基である）を表わす。phは、フェニル基を表わす。

【発明の詳細な説明】

【0001】【発明の背景】

【産業上の利用分野】本発明は、心筋の過収縮および過伸展を抑制し、心筋を壊死から保護する作用を有する1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体に関するものである。

【0002】

【従来の技術】近年、人口の高齢化に伴って循環器疾患が増加しており、中でも高血圧、狭心症、心筋梗塞は年々増加している。特に、心筋梗塞は突然に発症し、それによる致死率はきわめて高い。その成因については、従来より血栓または冠攣縮により心臓の栄養血管である冠動脈が閉塞して発症すると考えられてきたが、最近金子らは、心筋梗塞患者の心筋に二種類の壊死形態〔Stat iccell death (SD) およびKinetic cell death (KD)〕があり、ヒトの心筋梗塞の主体をなす細胞死はKDであるという自己崩壊説を心筋梗塞の新しいメカニズムとして提唱した（東京女子医科大学雑誌、52、1443、1982年）。また金子らは、ウサギを用いてKDによる心筋梗塞モデルを作成し、一部のカルシウム拮抗薬がその発症を抑制することを明らかにした（特公昭61-40651号参照）。さらに最近、ラットの摘出心臓を用いるランゲンドルフ法によるインビトロ系のKDによる心筋梗塞モデルを作成することに成功し、これを用いて一部のカルシウム拮抗薬について、インビボ系と同様のKD抑制作用を見出している。しかし、このよ

うなカルシウム拮抗薬には、心抑制作用が強いものがあるため、心抑制作用が弱くしかも強いKD抑制作用を持つ化合物が望まれていた。

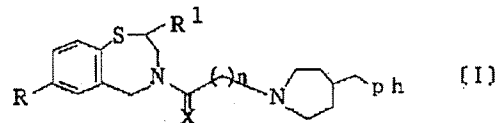
【0003】【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、心抑制作用を伴うことなく、しかも上記のKD抑制作用を持つ化合物を提供することを目的とするものである。

【0004】

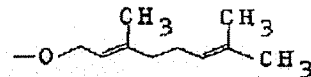
【課題を解決するための手段】本発明は、1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体およびその薬学的に許容される塩によって上記目的を達成した。すなわち、本発明による化合物は、次式〔I〕で示される1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体またはその薬学的に許容しうる塩である。

【化4】



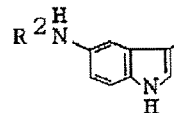
式中、各置換基は下記の通り定義されるものである。Rは、Hまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基を表わす。Xは、OまたはH₂を表わす。nは、1または2を表わす。R¹は、水素原子、置換フェニル基（ここで置換基はOHまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基である）、

【化5】



炭素数1～3の低級アルコキシ基または

【化6】

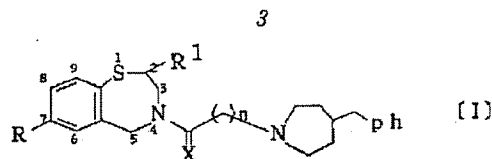


（ここでR²は、炭素数1～3のアシル基である）を表わす。phは、フェニル基を表わす。

【0005】【発明の具体的説明】

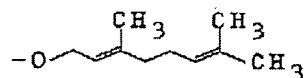
<1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体およびその塩>本発明による1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体は次式〔I〕で示されるものであることは前記した通りである。

【化7】



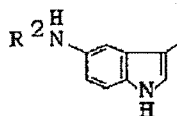
式中、各置換基は下記の通り定義されるものである。Rは、Hまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基を表わす。Xは、OまたはH₂を表わす。nは、1または2を表わす。R'は、水素原子、置換フェニル基（ここで置換基はOHまたは炭素数1～3の低級アルコキシ基である）、

【化8】



炭素数1～3の低級アルコキシ基または

【化9】

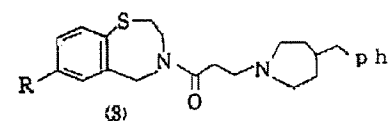
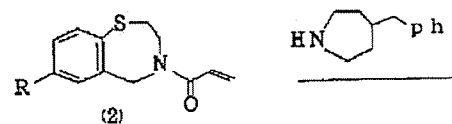
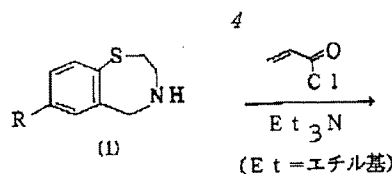


（ここでR²は、炭素数1～3のアシル基である）を表わす。phは、フェニル基を表わす。また、式〔I〕で示される化合物は塩基性の窒素原子を有しているののでこの位置において酸付加塩があり得るが、酸付加塩を形成すべき酸は薬学的に許容されるものであるべきである。従って式〔I〕で示される化合物の薬学的に許されうる塩も本発明による化合物の範囲内のものである。このような塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩等の無機酸塩、およびクエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、安息香酸塩、コハク酸塩、酢酸塩、酒石酸塩等の有機酸塩をあげることができる。

【0006】<1, 4-ベンゾチアゼピン誘導体の製造>式〔I〕で示される本発明化合物は、多数の経路により製造されうるが、例えば次のようなA)～E)の経路の反応によって製造することができる。ただし、反応式中のR、R'、X、nおよびphは、式〔I〕中で定義された通りである。

経路A)：この経路は、一般的に次の様に示される。

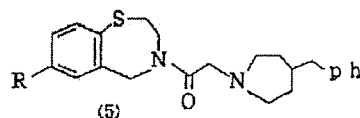
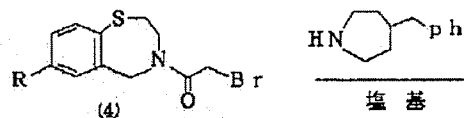
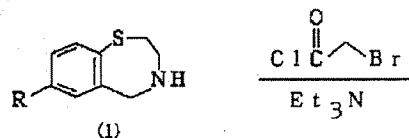
【化10】



化合物(1)をトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下で、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン (THF) 等の非プロトン性の溶媒中で好ましくは0℃～室温にてアクリロイルクロリドと反応させることによりアミド体(2)が得られる。これを塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、THF等の溶媒中で室温にて4-ベンジルピペリジンと反応させることにより本発明化合物(3)が得られる。生成物は、常法により単離精製される。

経路B)：この経路は、一般的に次の様に示される。

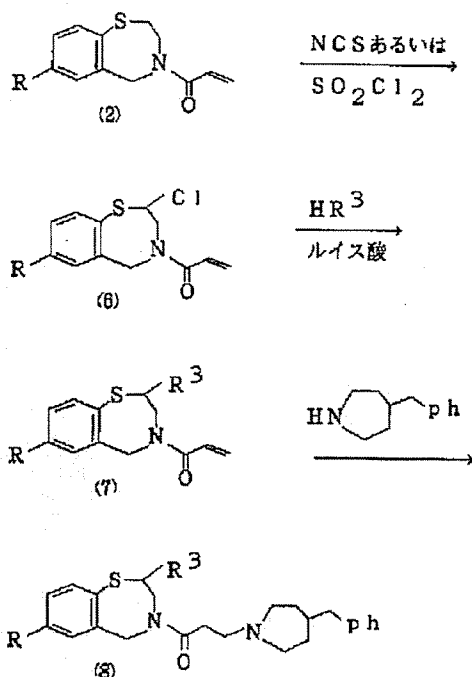
【化11】



化合物(1)をトリエチルアミン等の塩基の存在下で塩化メチレン、クロロホルム、THF等の非プロトン性の溶媒中で好ましくは0℃～室温にてプロモアセチルクロリドと反応させることによりアミド体(4)が得られる。これをアセトニトリル、メチルエチルケトン、アセトン等の溶媒中で炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下で4-ベンジルピペリジンと加熱還流することにより本発明化合物(5)が得られる。生成物は常法により単離精製される。

50 経路C)：この経路は、一般的に次の様に示される。

【化12】

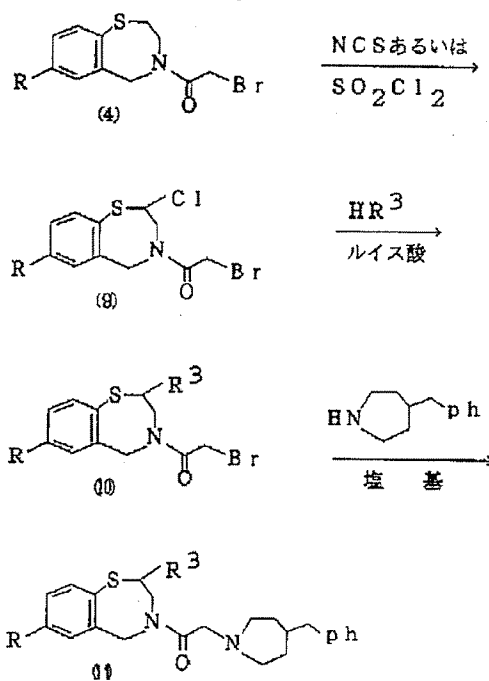


(R³ は、水素原子を除く前記R¹である)。この経路は、3つの工程の反応から成り立っており、第一段階は出発物質(2)の2位のクロル化である。適当な非プロトン性溶媒、好ましくはトルエン中でN-クロルコハク酸イミド(NCS)の存在下にアミド体(2)と加熱還流するか、あるいはアミド体(2)を塩化メチレン、クロロホルム等の非プロトン性の溶媒中で塩化スルフリルと0℃～室温、好ましくは0℃にて反応させることによりクロル体(6)が得られる。次いで、これを塩化メチレン、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒中でインドール誘導体、置換ベンゼン誘導体、アルコール等の存在下で塩化第二スズ、塩化亜鉛、塩化アルミニウム等のルイス酸と好ましくは0℃～室温にて反応させることによって化合物(7)が得られる。これを、経路A)と同様に4-ベンジルピペリジンと反応させることにより本発明化合物(8)が得られる。生成物は常法により単離精製される。

経路D)：この経路は、一般的に次の様に示される。

【化13】

40



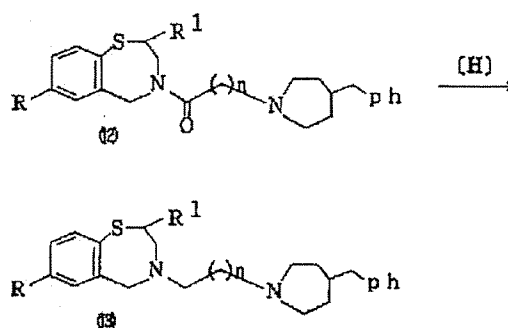
この経路も経路C)と同様に3つの工程の反応から成り立っており、第1段階は化合物(4)のクロル化である。適当な非プロトン性溶媒、好ましくはトルエン中でN-クロルコハク酸イミド(NCS)の存在下にアミド体(4)と加熱還流するか、あるいはアミド体(4)を、塩化メチレン、クロロホルム等の非プロトン性の溶媒中で塩化スルフリルと室温にて反応させることによりクロル体(9)が得られる。これを塩化メチレン、アセトニトリル等の非プロトン性溶媒中でインドール誘導体、置換ベンゼン誘導体、アルコール等の存在下に塩化第二スズ、塩化亜鉛、塩化アルミニウム等のルイス酸と好ましくは0℃～室温にて反応させることによって化合物(10)が得られる。これを経路B)と同様に炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等の塩基の存在下で4-ベンジルピペリジンと反応させることにより本発明化合物(11)が得られる。生成物は常法により単離精製される。

経路E)：この反応は、一般的に次の様に示される。

【化14】

7

8



この反応では、アミド体(12)を非プロトン性溶媒、好ましくはTHF中で適当な還元剤、例えば水素化アルミニウムリチウム、水素化メトキシエトキシアルミニウムナトリウムおよびジボランから選ばれたものと好ましくは0℃～室温あるいは加熱還流することによりアミン体(13)が得られる。生成物は常法により単離精製される。このようにして製造することができる本発明化合物は、常法により前述したような酸付加塩の形にすることができる。

【0007】＜本発明化合物の有用性＞本発明による式[I]で示される1,4-ベンゾチアゼピン誘導体およびその薬学的に許容しうる塩は、後記の薬理試験の結果に示されているように、KD抑制作用を有しており、循環器疾患用の治療薬となりうる。具体的には抗心筋梗塞薬、特に急性心筋梗塞の予防もしくは治療薬剤あるいは心筋壊死抑制剤として有用である。本発明化合物を急性心筋梗塞の予防もしくは治療薬剤として用いる場合の投与量は、疾患の程度、患者の体重、投与経路などにより異なっていて特に制限はないが、通常は成人(平均体重60kg)1日あたり10mg～1000mg程度を1日1回程度経口的あるいは非経口的(たとえば静脈注射)に投与することができる。投与剤型としては、例えば散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、注射剤などがあげられる。また、製剤化の際は、通常の製剤担体もしくは希釈剤を用い、常法によって製造することができる。

【0008】

【発明の効果】本発明による化合物は、心抑制作用を伴わずに強力な心筋壊死抑制作用を有するものであり、その結果優れた急性心筋梗塞の予防もしくは治療薬剤を提供することが可能である。本発明による化合物が上記のような効果を有することは、当業者にとって思いがけなかったことと解される。

【0009】〔実験例〕

【実施例】以下の実験例は、本発明を更に具体的に説明するものであるが、本発明は、その要旨を超えない限りこれらの実験例によって限定されるものではない。

＜化合物の合成＞本発明に係る化合物の合成例およびその物理化学的性質は下記の通りである。なお、核磁気共鳴スペクトル(NMR)の測定はテトラメチルシランを

内部標準として行なってppmに表示してある。部は容量部を示す。

実験例1

2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(11g)およびトリエチルアミン(13.5g)をTHF(300ml)に溶解し、これにアクリロイルクロリド(9.5g)を氷冷下滴下し、室温にて30分間攪拌した。10%水酸化カリウム水溶液を加え、室温にて攪拌した後クロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後芒硝で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコゲルC-200, 200g)にて精製し、n-ヘキサン(60部)＋酢酸エチル(40部)の混合溶媒にて溶出し、4-アクリロイル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(12.5g)を得た。

mp 108.5～110.0℃

IR

IRν (cm⁻¹): 1635, 1590.

MS

¹H-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 2.76～2.97 (2H, m), 3.99～4.23 (2H, m), 4.72～4.86 (2H, m), 5.57～5.79 (1H, m), 6.13～6.91 (2H, m), 7.12～7.68 (4H, m)。FD-MS (m/z): 219 (M)。

【0010】実験例2

7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(10.0g) (後述の調製例1～6参照)、トリエチルアミン(10.2g)、アクリロイルクロリド(6.9g)を実験例1の製造法と同様に反応させ、4-アクリロイル-7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(10.6g)を得た。

mp 79.0～81.0℃

IR

IRν (cm⁻¹): 1635, 1595.

MS

¹H-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 2.69～

9

2. 90 (2H, m)、3. 80 (3H, s)、3. 97~4. 24 (2H, m)、4. 67~4. 82 (2H, m)、5. 56~5. 82 (1H, m)、6. 10~7. 53 (5H, m)。FD-MS (m/z): 249 (M)。

【0011】実験例3

2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (4. 8 g)、トリエチルアミン (5. 9 g) およびプロモアセチルクロリド (5. 5 g) を実験例1の製造法と同様に反応させ、4-プロモアセチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (3. 5 g) を得た。

IR ν (cm⁻¹): 1640.

¹H-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ : 2. 80~3. 00 (2H, m)、3. 78~4. 18 (4H, m)、4. 70~4. 84 (2H, m)、7. 15~7. 65 (4H, m)。

【0012】実験例4

7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (3. 0 g)、トリエチルアミン (3. 1 g) およびプロモアセチルクロリド (3. 2 g) を実験例1の製造法と同様に反応させ、4-プロモアセチル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒド*

IR ν (cm⁻¹): 3400, 2920, 1635, 1590 (塩酸塩とし

て) ¹H-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ : 1. 11~2. 95 (17H, m)、3. 78 (3H, s)、3. 86~4. 16 (2H, m)、4. 65 (2H, s)、6. 63~7. 54 (8H, m)。FD-MS (m/z): 424 (M)。

【0014】実験例6

4-プロモアセチル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (1. 3 g) および4-ベンジルピペリジン (0. 9 g) をアセトニトリル (50ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (1. 1 g) を加え、3時間加熱還流した。放冷後水を加えてクロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルC-200, 60 g) にて精製し、クロロホルム (98部) + メタノール (2部) の混合溶媒にて溶出し、4-[1-(4-ベンジル)ピペリジニル]アセチル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (1. 7 g) を得た。

10

*ロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (2. 5 g) を得た。

IR ν (cm⁻¹): 1640.

¹H-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ : 2. 75~2. 94 (2H, m)、3. 68~4. 18 (4H, m)、3. 80 (3H, s)、4. 66~4. 81 (2H, m)、6. 65~7. 58 (3H, m)。

【0013】実験例5

4-アクリロイル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (4. 0 g) および4-ベンジルピペリジン (3. 7 g) をクロロホルム (15ml) に溶解し、室温にて2日間放置した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルC-200, 150 g) にて精製し、クロロホルム (98部) + メタノール (2部) の混合溶媒にて溶出し、4-[1-(4-ベンジル)ピペリジニル]プロピオニル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (6. 8 g) (化合物(イ)) を得た。この化合物 (1. 0 g) をメタノール (10ml) に溶解し、塩化水素-メタノール溶液 (10% (w/w), 2ml) を加え酸性とした。溶媒留去後、エーテルで洗浄し、塩酸塩 (0. 95 g) を粉末として得た。

IR ν (cm⁻¹): 1640.

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ : 1. 14~2. 09 (7H, m)、2. 48~3. 20 (8H, m)、3. 79 (3H, s)、4. 00~5. 95 (4H, m)、6. 65~7. 50 (8H, m)。FD-MS (m/z): 410 (M)。

【0015】実験例7

4-アクリロイル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (10 g) を塩化メチレン (150ml) に溶解し、これに氷冷下塩化スルフルル (9. 3 g) を加え、0℃にて1時間攪拌した。これに水を加えてクロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝にて乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルC-200, 200 g) にて精製し、n-ヘキサン (70部) + 酢酸エチル (30部) の混合溶媒にて溶出し、4-アクリロイル-2-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (10. 5 g) を得た。

II

mp 66.0~68.0℃

IR

IR ν (cm⁻¹): 1640.

NMR

¹H-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 4.05~4.15 (2H, m), 4.45~5.00 (2H, m), 5.01~5.22 (1H, m), 5.55~5.85 (1H, m), 6.15~6.85 (2H, m), 7.20~7.70 (4H, m).

【0016】実験例8

4-アクリロイル-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (4.0g)、塩化スルフルル (2.3g) を実験例7と同様に反応させ、4-アクリロイル-2-クロロ-7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (2.4g) を得た。

mp 97.5~99.5℃

IR

IR ν (cm⁻¹): 1640.

NMR

¹H-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 3.84 (3H, s), 4.13~4.23 (2H, m), 4.45~5.20 (3H, m), 5.60~5.85 (1H, m), 6.15~7.60 (6H, m).

【0017】実験例9

前述の4-アクリロイル-2-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (2.9g) および5-(アセタミド) インドール (2.5g) をアセトニトリル (80ml) に溶解し、これに塩化亜鉛 (4.8g) を室温にて加え、4時間室温で撹拌した。30 水を加えてクロロホルムにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコー*

IR

IR ν (cm⁻¹): 3400, 3250, 1635, (塩酸塩として)。

NMR

¹H-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 1.00~3.00 (13H, m), 2.07, 2.13 (each 1.5H, each s), 3.40~5.20 (7H, m), 6.65~8.10 (14H, m), 9.35 40 (1H, br s)。FD-MS (m/z): 566 (M)。

【0019】実験例11

前述の4-アクリロイル-2-クロロ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (1.0g)、ゲラニオール (0.9g) および塩化亜鉛 (0.8g) を実験例9と同様の製造法にて反応させ、4-アクリロイル-2-ゲラニルオキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (1.0g) を得た。

12

*ゲルC-200, 100g) にて精製し、クロロホルム (98部) + メタノール (2部) の混合溶媒にて溶出し、4-アクリロイル-2-[(5-アセタミド) インドール-3-イル]-1, 4-ベンゾチアゼピン (3.0g) を得た。

IR

IR ν (cm⁻¹): 3250, 1640.

NMR

¹H-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 2.08, 10 2.12 (each 1.5H, each s), 3.50~5.80 (5H, m), 6.10~8.05 (12H, m), 9.08 (1H, br s)。FD-MS (m/z): 391 (M)。

【0018】実験例10

前述の4-アクリロイル-2-[(5-アセタミド) インドール-3-イル]-1, 4-ベンゾチアゼピン (3.0g) および4-ベンジルピペリジン (1.7g) をクロロホルム (30ml) およびメタノール (5ml) に溶解し、室温にて24時間放置した。減圧下に溶媒を留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルC-200, 100g) にて精製し、クロロホルム (97部) + メタノール (3部) の混合溶媒にて溶出し、2-[(5-(アセタミド) インドール-3-イル)-4-[3-[1-(4-ベンジル) ピペリジニル] プロピオニル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (4.0g) (化合物 (ロ)) を得た。この化合物 (1.0g) を実験例5と同様の方法で処理し、塩酸塩 (1.0g) を粉末として得た。

IR

IR ν (cm⁻¹): 1640.

NMR

¹H-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 1.60 (3H, s), 1.65 (6H, s), 2.00 (4H, br s), 3.75~5.20 (9H, m), 5.40~5.80 (1H, m), 6.10~6.75 (2H, m), 7.10~7.35 (2H, m), 7.40~7.60 (2H, m)。FD-MS (m/z): 371 (M)。

【0020】実験例12

前述の4-アクリロイル-2-ゲラニルオキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン 50 (1.0g) および4-ベンジルピペリジン (0.62

13

g)を実験例10と同様の製造法にて反応させ、4-[3-(1-(4-ベンジル)ピペリジニル)プロピオニル]-2-ゲラニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(1.3g)(化合物(ハ))を得た。この化合物(1.1g)を実験例5と同様の方法で処理し、塩酸塩(1.0g)をアメ状物として得た。

CDCl₃

IR ν³ (cm⁻¹): 1640 (塩酸塩として)。

¹H-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 0.80~1.70 (5H, m), 1.58, 1.62, 1.68 (each 3H, each s), 1.80~2.10 (4H, br s), 2.30~3.00 (8H, m), 3.70~5.30 (11H, m), 7.05~7.35 (7H, m), 7.40~7.60 (2H, m)。FD-MS (m/z): 546 (M)。

【0021】実験例13

前述の4-アクリロイル-2-クロロ-7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(2.3g)およびアニソール(1.1g)を塩化メチレン(50ml)に溶解し、これに塩化第二スズ(2.8g)を加え、室温にて2時間攪拌した。水を加えてクロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥後減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ワコーゲルC-*

IR ν

(cm⁻¹): 3430, 1640 (塩酸塩として)。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ: 1.10~3.00 (15H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.70~5.21 (5H, m), 6.62~7.65 (12H, m)。FD-MS (m/z): 530 (M)。

【0023】実験例15

前述の4-プロモアセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(2.5g)および塩化スルフルル(1.5g)を実験例7の製造法と同様に反応させ、4-プロモアセチル-2-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(1.4g)を得た。この化合物(0.30g)、ゲラニオール(0.30g)および塩化亜鉛(0.26g)を実験例9の製造法と同様に反応させ、4-プロモアセチル-2-ゲラニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(0.21g)を得た。ついでこの化合物(0.21g)、4-ベンジルピペリジン(0.11g)、および炭酸カリウム(0.13g)を実験例6の製造法と同様に反応させ、4-(1-(4-ベンジル)ピペリジニル)アセチル-2-ゲラニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-

14

*200, 50g)にて精製し、n-ヘキサン(70部)+酢酸エチル(30部)の混合溶媒にて溶出し、4-アクリロイル-2-(4-メトキシフェニル)-7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(1.7g)を得た。

CDCl₃

IR ν³ (cm⁻¹): 1640。

¹H-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 3.81 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.60~5.45 (5H, m), 5.50~7.60 (10H, m)。FD-MS (m/z): 355 (M)。

【0022】実験例14

前述の4-アクリロイル-2-(4-メトキシフェニル)-7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(1.2g)および4-ベンジルピペリジン(0.95g)を実験例5と同様の製造法にて反応させ、4-(3-(1-(4-ベンジル)ピペリジニル)プロピオニル)-2-(4-メトキシフェニル)-7-メトキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(1.75g)(化合物(ニ))を得た。この化合物(1.2g)を実験例5と同様の方法で処理し、塩酸塩(1.2g)を粉末として得た。

IR ν

(cm⁻¹): 3430, 1640 (塩酸塩として)。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ: 1.10~3.00 (15H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.70~5.21 (5H, m), 6.62~7.65 (12H, m)。FD-MS (m/z): 530 (M)。

【0023】実験例15

前述の4-プロモアセチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(2.5g)および塩化スルフルル(1.5g)を実験例7の製造法と同様に反応させ、4-プロモアセチル-2-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(1.4g)を得た。この化合物(0.30g)、ゲラニオール(0.30g)および塩化亜鉛(0.26g)を実験例9の製造法と同様に反応させ、4-プロモアセチル-2-ゲラニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(0.21g)を得た。ついでこの化合物(0.21g)、4-ベンジルピペリジン(0.11g)、および炭酸カリウム(0.13g)を実験例6の製造法と同様に反応させ、4-(1-(4-ベンジル)ピペリジニル)アセチル-2-ゲラニルオキシ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-

CDCl₃

IR ν³ (cm⁻¹): 1640。

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ: 1.28~2.15 (11H, m), 2.48~3.40 (6H, m), 1.57 (3H, s), 1.64 (3H, s), 1.68 (3H, s), 3.80~5.30 (7H, m), 7.10~7.56 (9H, m)。FD-MS (m/z): 532 (M)。

【0024】実験例16

前述の4-プロモアセチル-2-クロロ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピン(0.50g)、5-(アセタミド)インドール(1.0g)および塩化亜鉛(0.78g)を実験例9の製造法と同様に反応させ、4-プロモアセチル-2-[(5-アセタミド)インドール-3-イル]-1,4-ベンゾチアゼピン(0.67g)を得た。この化合物(0.67g)、4-ベンジルピペリジン(0.33g)、および炭酸カリウム(0.40g)を実験例6の製造法と同様に反応させ、2-[(5-アセタミド)インドール-3

15

-イル] - 4 - [1 - (4 - ベンジル) ピペリジニル] アセチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベ*

C=O

IR ν ³ (cm⁻¹) : 3470, 1670, 1630.

max

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ : 1.10 ~ 5.35 (18H, m), 2.13, 2.15 (each 1.5H, each s), 6.80 ~ 7.95 (13H, m), 8.65 (1H, br s), 8.80 (1H, s). FD-MS (m/z) : 552 (M).

【0025】実験例17

前述の4 - プロモアセチル - 2 - クロロ - 7 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾチアゼピン (0.19g)、アニソール (0.07g) および塩化第二スズ (0.17g) を実験例13の製造法と同様に反応させ、4 - プロモアセチル - 7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾチアゼピン (0.17g) を得た。この化合物 (0.17g)、4 - ベンジルピペリジン (0.09g) および炭酸カリウム (0.11g) を実験例6の製造法と同様に反応させ、4 - [1 - (4 - ベンジル) ピペリジニル] アセチル - 7 - メトキシ - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾチアゼピン (0.20g) を得た。

C=O

IR ν ³ (cm⁻¹) : 1640.

max

¹H-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ : 1.00 ~ 3.55 (13H, m), 3.80 (3H, s), 3.81 (3H, s), 3.70 ~ 5.45 (5H, m), 6.62 ~ 7.56 (12H, m). FD-MS (m/z) : 516 (M).

【0026】実験例18

前述の4 - [3 - [1 - (4 - ベンジル) ピペリジニル] プロピオニル] - 7 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾチアゼピン (0.90g)

C=O

IR ν ³ (cm⁻¹) : 1610, 1595, 1510.

max

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ : 1.24 ~ 2.93 (17H, m), 3.40 ~ 4.46 (5H, m), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.69 ~ 7.50 (12H, m). FD-MS (m/z) : 516 (M).

【0028】実験例20

前述の4 - アクリロイル - 2 - クロロ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾチアゼピン (0.20g)、メタノール (0.1ml) および塩化第二スズ (0.31g) を実験例13の製造法と同様に反応さ

16

*ンゾチアゼピン (0.66g) を得た。

※g) をテトラヒドロフラン (50ml) に溶解し、0℃にて水素化アルミニウムリチウム (0.24g) を加え、0℃にて2時間撹拌した。硫酸ナトリウム・10水和物にて過剰の水素化アルミニウムリチウムを分解した後セライト濾過した。濾液を減圧下に濃縮した後、カラムクロマトグラフィー (ワコーゲルC-200, 20g) にて精製し、クロロホルム (98部) + メタノール (2部) の混合溶媒にて溶出し、4 - [3 - [1 - (4 - ベンジル) ピペリジニル] プロピル] - 7 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾチアゼピン (0.71g) を得た。

C=O

IR ν ³ (cm⁻¹) : 1595, 1480.

max

¹H-NMR (CDCl₃, 500MHz) δ : 1.24 ~ 2.92 (19H, m), 3.30 ~ 3.35 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.11 (2H, s), 6.65 ~ 7.45 (8H, m). FD-MS (m/z) : 410 (M).

【0027】実験例19

前述の4 - [3 - [1 - (4 - ベンジル) ピペリジニル] プロピオニル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾチアゼピン (1.0g) および水素化アルミニウムリチウム (0.22g) を実験例18の製造法と同様に反応させ、4 - [3 - [1 - (4 - ベンジル) ピペリジニル] プロピル] - 2 - (4 - メトキシフェニル) - 7 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾチアゼピン (0.46g) を得た。

せ、4 - アクリロイル - 2 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾチアゼピン (0.19g) を得た。この化合物 (0.18g) および4 - ベンジルピペリジン (0.19g) を実験例5の製造法と同様に反応させ、4 - [3 - [1 - (4 - ベンジル) ピペリジニル] プロピオニル] - 2 - メトキシ - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1, 4 - ベンゾチアゼピン (0.25g) を得た。

17

C=O

IR ν $^{\circ}$ (cm^{-1}): 1640.

NMR

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 1.10 ~ 2.10 (7H, m), 2.40 ~ 2.95 (6H, m), 3.35 (3H, s), 3.65 ~ 5.10 (7H, m), 7.00 ~ 7.30 (7H, m), 7.35 ~ 7.55 (2H, m). FD-MS (m/z): 424 (M).

【0029】<出発物質7-メトキシ-2,3,4,5

-テトラヒドロ-1,4-ベンゾチアゼピンの合成>調

製例1

C=O

IR ν $^{\circ}$ (cm^{-1}): 3250, 1680, 1620.

NMR

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 3.77 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.89 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.06 (1H, dd, $J=2.9\text{Hz}$, 8.5Hz), 7.27 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 10.27 (1H, s).

調製例2

前述のメチル 2-ハイドロキシ-5-メトキシ安息香酸 (47.4g) をジメチルホルムアミド (400ml) に溶解し、これに1,4-ジアザビシクロ [2,2,2] オクタン (43.8g) およびジメチルチオカルバモイルクロリド (48.0g) を加え、室温にて20時間攪拌した。10%塩酸水 (300ml) にあけ、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物をn-ヘキサン (2部) + 酢酸エチル (1部) の混合溶媒で洗浄し、メチル 2-[(ジメチルアミノ)チオオキシメトキシ]-5-メトキシ安息香酸 (55.0g) を得た。

※

mp 64.0 ~ 65.0°C.

C=O

IR ν $^{\circ}$ (cm^{-1}): 1720, 1650, 1590.

NMR

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 3.04 (6H, s), 3.83 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.00 (1H, dd, $J=2.9\text{Hz}$, 8.5Hz), 7.39 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.42 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$).

調製例4

前述のメチル 2-ジメチルカルバモイルチオ-5-メトキシ安息香酸 (20g) をメタノール (200ml) に溶解し、これにナトリウムメトキシド (8.0g) を加★

C=O

IR ν $^{\circ}$ (cm^{-1}): 1700, 1590, 1470.

NMR

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 3.80 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.47 (1

18

* 2,5-ジヒドロキシ安息香酸 (50.0g) をアセトニトリル (400ml) に溶解し、これに硫酸ジメチル (67.5ml) および炭酸カリウム (98.1g) を加え、3時間加熱還流した。水を加えてクロロホルム抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルC-200, 200g) にて精製し、n-ヘキサン (95部) + 酢酸エチル (5部) の混合溶媒にて溶出し、メチル 2-ハイドロキシ-5-メトキシ安息香酸 (47.1g) を得た。

※ mp 99.5 ~ 100.5°C.

C=O

IR ν $^{\circ}$ (cm^{-1}): 1710, 1490.

NMR

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 3.37 (3H, s), 3.45 (3H, s), 3.83 (6H, s), 7.02 ~ 7.09 (2H, m), 7.45 ~ 7.51 (1H, m).

調製例3

前述のメチル 2-[(ジメチルアミノ)チオオキシメトキシ]-5-メトキシ安息香酸 (20.0g) にジフェニルエーテル (100ml) を加え、265 ~ 270°C にて9時間加熱し、放冷後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルC-200, 200g) にて精製し、n-ヘキサン (65部) + 酢酸エチル (35部) の混合溶媒にて溶出し、メチル 2-ジメチルカルバモイルチオ-5-メトキシ安息香酸 (16.4g) を得た。

★え20時間加熱還流した。10%塩酸水 (300ml) にあけ酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ワコーゲルC-200, 200g) にて精製し、n-ヘキサン (90部) + 酢酸エチル (10部) の混合溶媒にて溶出し、メチル 2-メルカプト-5-メトキシ安息香酸 (11.0g) を得た。

H, s), 6.88 (1H, dd, $J=3.0$ Hz, 8.5 Hz), 7.22 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.51 (1H, d, $J=3.0$ Hz)。

調製例5

前述のメチル 2-メルカプト-5-メトキシ安息香酸 (6.5 g) および塩酸 2-クロロエチルアミン (4.6 g) をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、これに氷冷下ナトリウムメトキシド (4.7 g) を加え*

mp 164.0~166.0°C.

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$

IR ν $^{\circ}$ (cm^{-1}): 3350, 1645, 1450.

H_2O

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 2.93~3.14 (2H, m), 3.24~3.48 (2H, m), 6.92 (1H, dd, $J=2.9$ Hz, 8.5 Hz), 7.17 (1H, br s), 7.23 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.5$ Hz)。FD-MS (m/z): 209 (M)。

調製例6

テトラヒドロフラン (150 ml) に水素化アルミニウムリチウム (2.73 g) および前述の7-メトキシ-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (5.0 g) を氷冷下に加え、3時間加熱還流した。過剰の硫酸ナトリウム・10水和物を加えた後、セライト濾過した。濾液を濃縮し、7-メトキシ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (4.4 g) を得た。

$\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$

IR ν $^{\circ}$ (cm^{-1}): 1240, 1050.

H_2O

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 2.62~2.88 (2H, m), 3.27~3.58 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.59~7.00 (2H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.5$ Hz)。FD-MS (m/z): 195 (M)。

【0030】<薬理試験>試験方法(1)

体重300~380 gの雄性ラットから心臓を摘出し、80 cm水柱圧にてランゲンドルフ式に灌流した。灌流液には、11 mMグルコースを含むクレブス-ヘンゼライト・バイカーボネート (Krebs-Henseleit bicarbonate)

試験結果

被験化合物	濃度 (M)	例数	心筋壊死の程度*	心機能に対する作用 (HR×LVP、コントロール=100%)
生理食塩水		11	++~+++	100.2 ± 5.4
塩酸ジルチアゼム	10 ⁻⁶	3	++~+++	35.8 ± 9.8
塩酸ジルチアゼム	10 ⁻⁵	5	±	104.4 ± 5.2

*た後、室温で12時間攪拌した。10%塩酸水 (100 ml) にあげ、クロロホルムで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥後減圧下に溶媒を留去し、粗結晶を得た。これを酢酸エチル (50部) + n-ヘキサン (50部) の混合溶媒で洗浄し、7-メトキシ-5-オキソ-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1, 4-ベンゾチアゼピン (3.2 g) を得た。

液 (37°C, pH 7.4) を95%O₂ + 5%CO₂ 混合ガスで酸素化して用いた。なお心臓は330 beats/min で、電気刺激することにより、強制的に拍動させた。10分間安定化させたところで、被験薬剤の使用量を溶解したカルシウムセッティング用の5.5 mMカルシウムを含むクレブス-ヘンゼライト溶液で、10分間灌流後、トリガー薬剤として、0.1 mgアドレナリンを含む0.5 ml水溶液を灌流液中に注入し、更に、その1分後に10 mgカフェインを含む1 ml水溶液を注入し、その2分後に心臓を取り出しホルマリン溶液の中に入れた。取り外した心臓は、ホルマリン固定後、約3 mm間隔で、水平方向に切断した。切断した各ブロックを型の如くに脱水、脱脂、パラフィン包埋し、厚さ3~4 μm で切断し、ハイデンハイン鉄ヘマトキシリン染色法にて染色し、組織標本を作成した。顕微鏡下、心筋の壊死の程度により5段階評価(一、±、+、++、+++)を行ない、(一)、(±)、即ち、心筋壊死の左心室断面積に対する割合が5%以下の場合を、心筋壊死抑制作用有りとした。試験方法(2) 体重300~380 gの雄性ラットから心臓を摘出し、80 cm水柱圧にて、ランゲンドルフ式に試験方法(1)と同条件で灌流した。左心室内にラテックス製バルーンを挿入することにより左心室内圧を測定し、その拍動から心拍数も記録した。試験は、心機能が安定したところで、被験化合物を含んだ灌流液で10分間灌流し、心機能の変化を記録した。心機能は、心拍数(HR)×左心室内圧(LVP)の値を指標に評価した。

21

22

化合物 (イ)	10^{-6}	3	— \sim ±	101.1 \pm 2.5
化合物 (ロ)	10^{-6}	3	— \sim ±	92.3 \pm 7.2
化合物 (ハ)	10^{-6}	3	— \sim ±	96.5 \pm 3.8
化合物 (ニ)	10^{-6}	3	— \sim ±	96.0 \pm 5.4

* 試験方法(1)

**試験方法(2)

上記試験(1)の結果から明らかなように、化合物(イ)～(ニ)はいずれも塩酸ジルチアゼム(商品名ヘルベッサー)と比べて明らかに心筋組織の壊死を抑制する作用が強かった。更に化合物(イ)～(ニ)は、試験

10

する用量でも心機能に対する影響が少なかった。以上より、化合物(イ)～(ニ)は心筋壊死を抑制する心筋保護剤の有効成分として、急性心筋梗塞の予防ないし再発予防のための薬剤分野において心機能を抑制することなしに目的の薬理作用を発揮できる有効な物質である。

フロントページの続き

(72)発明者 太田 英 男

群馬県高崎市宮原町3番地 麒麟麦酒株式
会社医薬開発研究所内